

22 January 2004

SciFinder

Page: 1

## Bibliographic Information

**Furoquin line derivatives.** Tanaka, Yoshiaki; Susuki, Norio; Susuki, Kazunori. (Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1979), 5 pp. CODEN: JKXXAF JP 54163597 19791226 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 78-70608 19780612. CAN 93:71819 AN 1980:471819 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

## Patent Family Information

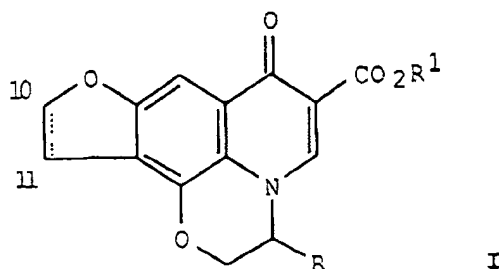
<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
JP 54163597	A2	19791226	JP 1978-70608	19780612
JP 60042797	B4	19850925		

Priority Application

JP 1978-70608	19780612
---------------	----------

## Abstract

Furoquinoline derivs. I (R = alkyl; R<sup>1</sup> = H, alkyl; 10,11-satd. or unsatd.) and the salts have antibacterial activity (with data on min. inhibitory concn.). Thus, 4-hydroxybenzofuran-6-carboxylic acid was treated with AcOH and Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O and the product was decarboxylated to give 5-nitro-4-hydroxybenzofuran (II). II was treated with ClCH<sub>2</sub>COMe, and the product was reduced and treated with di-Et ethoxymethylenemalonate followed by cyclization to give I (R = Me, R<sup>1</sup> = Et, 10,11-unsatd.), which was catalytically reduced with 10% Pd-C to give I (R = Me, R<sup>1</sup> = Et, 10,11-satd.), which was hydrolyzed to give the free acid.



⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54-163597

⑬Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ⑭日本分類 庁内整理番号 ⑮公開 昭和54年(1979)12月26日  
C 07 D 498/16 // 16 E 632 6736-4C  
A 61 K 31/535 ADZ 30 G 133.6 6617-4C 発明の数 1  
(C 07 D 498/16 30 H 612 審査請求 未請求  
C 07 D 221/00  
C 07 D 265/00  
C 07 D 307/00 ) (全 5 頁)

⑯フロキノリン誘導体

第一製薬研究所内

⑰特 願 昭53-70608

⑰発 明 者 鈴木和徳

東京都江戸川区南船堀町2810

⑱出 願 昭53(1978)6月12日

第一製薬研究所内

⑲発 明 者 田中良明

⑲出 願 人 第一製薬株式会社

東京都江戸川区南船堀町2810

東京都中央区日本橋三丁目14番

第一製薬研究所内

10号

同

鈴木範夫

⑳代 理 人 内丸文彦

東京都江戸川区南船堀町2810

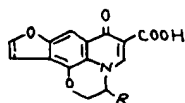
明 細 書

1. 発明の名称

フロキノリン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされる2,3-ジヒドロフロまたは2,3,10,11-テトラヒドロフロ〔2,3-g〕〔1,4〕オキサジノ〔2,3,4-1,j〕キノリン誘導体またはその塩。

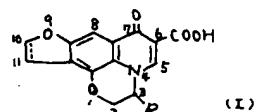
(2) 2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ〔2,3-g〕〔1,4〕オキサジノ〔2,3,4-1,j〕キノリン-6-カルボン酸またはその塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) 2,3,10,11-テトラヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ〔2,3-g〕〔1,4〕オキサジノ〔2,3,4-1,j〕キノリン-6-

カルボン酸またはその塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

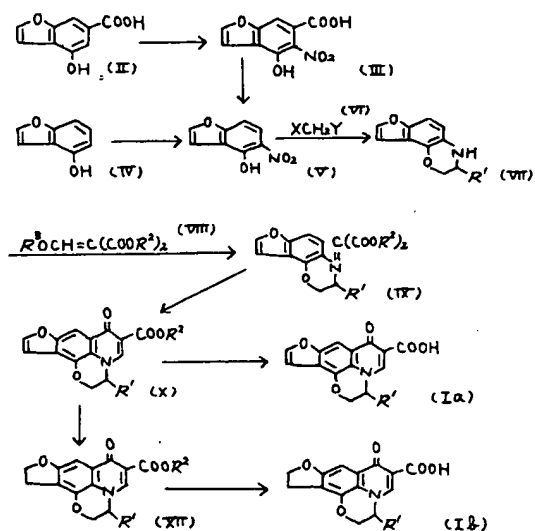
本発明は式



(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされる2,3-ジヒドロ-3-アルキル-7-オキソ-7H-フロ〔2,3-g〕〔1,4〕オキサジノ〔2,3,4-1,j〕キノリン-6-カルボン酸およびそのアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩またはその10,11-ジヒドロ体すなわち2,3,10,11-テトラヒドロ-3-アルキル-7-オキソ-7H-フロ〔2,3-g〕〔1,4〕オキサジノ〔2,3,4-1,j〕キノリン-6-カルボン酸およびそのアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩に関するものであり、これらの化合物は優れた抗菌力を有するものである。

本発明の化合物の製造方法の例を反応式を示

して説明する。



式中  $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ低級アルキル基を意味し、 $X$  はハロゲン原子を、 $Y$  は  $OR$  もしくは  $O(OR)_2$  を意味し、ここで  $R$  は低級アルキル基を意味する。

解すると目的物 (Ia) が得られる。

また、化合物 (IX) をパラジウム炭等の触媒の存在下接触還元してテトラヒドロキシ体 (XII) を製しこれを酸または塩基で加水分解すると目的物 (Ib) が得られる。これらの目的物は常法により適宜そのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩に導いて用いることもできる。

本発明の化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して優れた抗菌作用を示し、優れた抗菌力を有する化合物として知られるオキソリン酸 (特公昭42-5666号公報、J. Med. Chem. 11 160 (1968)) に比しても優れた効力を示し、オキソリン酸と同等の抗菌力を有すると報告されている5-エチル-2,3,5,8-テトラヒドロ-8-オキソ<sup>フロ</sup>(2,3-g)キノリン-7-カルボン酸 (Chemical Abstracts 76 p 72499, USP 3,773,769, 西独特許公開2030899, 特開昭47-1081号公報) に比しても優れた効力を有すると推定され、性も低く有用な化合物である。次に試

すなわち、4-ヒドロキシベンゾフラン-6-カルボン酸(II)をニトロ化し、得られる4-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾフラン-6-カルボン酸(III)を脱炭酸するか、または5-ヒドロキシベンゾフラン(IV)をニトロ化して4-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾフラン(V)を製し、これに化合物(VI)例えばモノクロルアセトン、炭酸カリ、三級アミン等の脱炭酸剤の存在下反応させ、ついでラネーニッケル等で接触還元して3-アルキル-(1,4)オキサジノ(2,3-o)ベンゾフラン(VII)を製し、これにアルコキシメチレンマロン酸エステル(VIII)を反応させて3-アルキル-4-(2,2-ジアルコキシカルボニルエチル)-(1,4)オキサジノ(2,3-o)ベンゾフラン(IX)となし、これをポリリン酸もしくはポリリン酸エステル類中で加熱して閉環させ、2,3-ジヒドロ-3-アルキル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,3)キノリン-6-カルボン酸エステル(X)を製し、これを酸または塩基で加水分

験管内抗菌試験データおよび合成実験例を示す。  
最小発育阻止濃度 (MIO,  $\mu g/ml$ )

日本化学療法学会標準法:

平板希釈法 (ハートインフュージョン寒天培地)

接種菌量  $10^6/ml$

培養条件  $37^\circ C$ , 18時間

菌名	Ia( $R=CH_3$ )	Ib( $R=CH_3$ )	オキソリン酸
E. coli NIHJ	$\leq 0.2$	0.4	$\leq 0.2$
Pr. mirabilis	$\leq 0.2$	0.4	
Pr. vulgaris	$\leq 0.2$	0.4	
K. pneumoniae Type 1	0.8	1.6	3.1
Ser. marcescens 13014	0.8	0.8	0.8
Ent. cloacae 12001	$\leq 0.2$	0.8	0.8
Ps. aeruginosa 2063	1.6	3.1	2.5
S. aureus	$\leq 0.2$	0.4	3.1
LD <sub>50</sub> (マウス i.v. mg/kg)	309.8	299.9	

#### 実施例 1

4-ヒドロキシベンゾフラン-6-カルボン酸 1.50g を氷酢酸 500ml に懸濁させ、攪拌

下に硝酸アルミニウム・9水和物9.1gを1時間わたつて加える。この間、内温を20～23℃に保つ。更に1時間攪拌したのち、反応液を氷水にあげて酢酸エチルで抽出する。抽出液は水洗し、乾燥して濃縮していくと、次第に結晶が析出してくる。冷時析出品を濾取し、少量のエーテルで洗うと融点23.1～23.3℃(d)の4-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾフラン-6-カルボン酸6.8gが得られる。

元素分析値  $C_9H_5NO_6$  として

理論値 C 48.44, H 2.26, N 6.28

実験値 C 48.32, H 2.33, N 6.07

上記化合物6.7gをキノリン70mlおよび銅粉6gを180℃に加熱した中にはげしく攪拌しながら加え、更に同温度で10分間攪拌をつづける。冷後、酢酸エチルを加えて不溶分を濾去し、濾液を3N塩酸と振とうしてキノリンを除く。有機層は水洗し、乾燥して溶媒を留去し、残渣をベンゼンに溶してシリカゲルクロマトに付す。ベンゼン溶出分より融点107℃の5-

ニトロ-4-ヒドロキシベンゾフラン3.1gが得られる。

元素分析値  $C_9H_5NO_4$  として

理論値 C 53.64, H 2.81, N 7.82

実験値 C 53.42, H 2.96, N 7.63

上記化合物10.5g、炭酸カリ0.83g、ヨウ化カリ0.20gおよびモノクロルアセトン10mlをアセトン20mlに加えて15時間還流する。不溶分を濾去し、溶媒を留去する。得られる油状残渣は放置すると固化するのでイソプロピルエーテルを加えて濾取すると融点78℃の4-アセチルオキシ-5-ニトロベンゾフラン1.19gが得られる。

元素分析値  $C_{11}H_9NO_5$  として

理論値 C 56.17, H 3.86, N 5.96

実験値 C 55.98, H 3.69, N 6.04

上記化合物1.6gをエタノール50mlに溶かし、ラネーニツケル2mlを加えて常圧接触還元する。触媒を濾去し、溶媒を留去する。残渣にエトキシメチレンマロン酸ジエチル1.6gを加

えて120～130℃に40分加熱する。これにポリリン酸エチル2.5gを加えて130～140℃に1時間攪拌する。冷後、氷水を加えて均一とし、析出品を濾取し、エタノールより再結晶すれば、融点23.5～23.7℃の2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノリン-6-カルボン酸エチル1.3gが得られる。

元素分析値  $C_{17}H_{15}NO_6$  として

理論値 C 65.17, H 4.83, N 4.47

実験値 C 65.46, H 4.88, N 4.53

上記化合物800mg、エタノール8mlおよび5%水酸化ナトリウム水溶液1.6mlの混合物を100℃で1時間加熱する。エタノールを留去し、塩酸酸性として析出品を濾取し、ジメチルホルムアミドエタノールの混液より再結晶すれば、融点>300℃の2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノリン

-6-カルボン酸530mgが得られる。

元素分析値  $C_{15}H_{11}NO_6$  として

理論値 C 63.16, H 3.98, N 4.91

実験値 C 62.94, H 4.00, N 5.07

#### 実施例2

2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノリン-6-カルボン酸エチル1.0gをメタノール60ml、氷酢酸5mlに加え、10%パラジウム炭800mgで常圧接触還元する。触媒を濾去し、濾液を濃縮して析出品10.7gを濾取し、エタノールから再結晶すれば、融点24.3～24.5℃の2,3,10,11-テトラヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノリン-6-カルボン酸エチルが得られる。

元素分析値  $C_{17}H_{17}NO_5$  として

理論値 C 64.75, H 5.44, N 4.44

実験値 C 64.63, H 5.55, N 4.27

## 手 続 補 正 書

昭和 53 年 10 月 29 日

特許庁長官殿

上記化合物 360mg、エタノール 4ml および 5% 水酸化ナトリウム水溶液 8ml の混合物を 100℃ に 1 時間加熱する。冷後、塩酸性として析出物を濾取し、クロロホルム-エタノールから再結晶すれば、融点 > 300℃ の 2,3,10,11-テトラヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,5)キノリン-6-カルボン酸 293mg が得られる。

元素分析値  $C_{15}H_{13}NO_5$  として

理論値 C 62.71, H 4.56, N 4.88

実験値 C 62.47, H 4.62, N 4.73

## 1. 事件の表示

昭和 53 年特許願第 70608 号

## 2. 発明の名称

フロキノラン誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

東京都中央区日本橋三丁目14番10号

(283) 第一製薬株式会社

代表取締役 宮 武 一 夫

## 4. 代理人

東京都中央区日本橋三丁目14番10号

郵便番号 103

第一製薬株式会社内

電話 (272) 0611

内 丸 文 彦



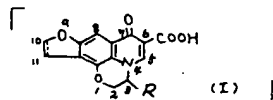
## 5. 補正の対象

明 細 書 (特許請求の範囲及び発明の詳細な説明)

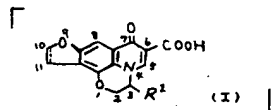
## 6. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙の通り訂正する。

(2) 明細書第 2 頁



とあるを



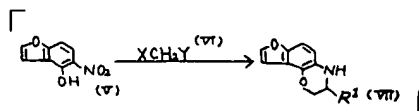
と訂正する。

(3) 同第 2 頁下から第 13 行

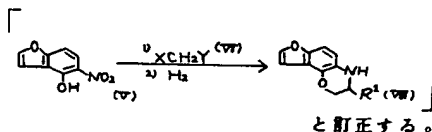
「(式中 R は低級アルキル基を示す。)」とあるを

「(式中 R<sup>1</sup> は低級アルキル基を示す。)」と訂正する。

(4) 同第 3 頁の反応式中

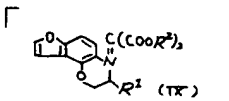


とあるを

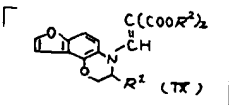


と訂正する。

(5) 同第 3 頁の反応式中



とあるを



と訂正する。

(6) 同第 4 頁第 4 ~ 5 行

「5-ヒドロキシベンゾフラン(Ⅷ)」とあるを

「4-ヒドロキシベンゾフラン(Ⅷ)」と訂正する。

(7) 同第 5 頁第 3 行

「テトラヒドロキノ体(Ⅷ)」とあるを

「テトラヒドロ体(Ⅷ)」と訂正する。

(8) 同第9頁第16～17行

「ジメチルホルムアミドエタノールの」とあ  
るを  
「ジメチルホルムアミドとエタノールの」と  
訂正する。

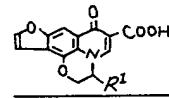
(9) 同第10頁第12行

「10.7g」とあるを「0.7g」と訂正する。

別 紙

「2特許請求の範囲

(1) 式



(式中R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示す。)で表  
わされる2,3-ジヒドロフロまたは2,3,  
10,11-テトラヒドロフロ(2,3-g)  
(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノ  
リン誘導体またはその塩。

(2) 2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキ  
ソ-7H-フロ(2,3-g)(1,4)オキ  
サジノ(2,3,4-1,j)キノリン-6-カ  
ルボン酸またはその塩である特許請求の範  
囲第1項記載の化合物。

(3) 2,3,10,11-テトラヒドロ-3-メチル  
-7-オキソ-7H-フロ(2,3-g)  
(1,4)オキサジノ(2,3,4-1,j)キノ

リン-6-カルボン酸またはその塩である  
特許請求の範囲第1項記載の化合物。